

Ж. Ортопедия, травматология и протезирование. - 1984. - №1. - С.25-27.

2. Фишкин В.И., Львов С.Е., Удальцов В.Е. Регионарная гемодинамика при переломах костей.// М.: Медицина, 1981. - 184с.

НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НИТРАМИЛ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ

Колядко М.Г., Золотухина С.Ф., Карпова И.С.,
Сидоренко Г.И., *Шуляковская С.М.

*Республиканский научно-практический центр "Кардиология",
г. Минск,
Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск

Введение

Приоритет сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности в развитых странах и в том числе в Беларуси диктует необходимость изыскания новых лекарственных средств для коррекции имеющихся нарушений. Особенно актуальны исследования изменений в системе гемостаза, которые способствуют возникновению и развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Некоторые компоненты этой системы рассматриваются как факторы риска ИБС.

В последние годы был синтезирован (ИФХП БГУ) и испытан новый отечественный препарат нитрамил, обладающий антиагрегантным и прямым антикоагулянтным действием (1). Клинические испытания подтвердили эффективность применения нитрамила при стабильной стенокардии II и III функциональных классов. Для уточнения механизма действия нитрамила целесообразно было изучить его влияние на сосудодвигательную функцию эндотелия и содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), играющего существенную роль в реализации эффектов оксида азота на клеточном уровне (2).

Материалы и методы исследований

Обследовано 10 больных, страдающих ИБС со стабильной стенокардией II-III функциональных классов по канадской классификации, в исходном состоянии и после курса внутривенных инфузий нитрамила (6 мг/кг веса в сутки) в течение пяти дней. Средний возраст больных 49 лет (42-56 лет). Диагноз верифицировали с помощью велоэргометрического тестирования, которое проводилось по стандартному протоколу. Введение нитрамила проводилось на фоне приема препаратов антагани-

стов кальция, а у двоих больных (в соответствии с клиническими проявлениями и ишемическими изменениями ЭКГ) на фоне органических нитратов.

Исследование функции эндотелия выполняли с 9 до 11 часов дня в положении больных лежа на спине после 10 минут отдыха ультразвуковым способом по методу D. Celermajer и др. с реактивной гиперемией (РГ) (эндотелий-зависимая функция), а также в ответ на действие нитроглицерина (НГ) – (эндотелий-независимая функция) (3). Методика реализовывалась с помощью линейного датчика 7,5 МГц ультразвуковой системы АУ-3 производства ЗАО “ИТЕК”. Оценивали разницу диаметров правой плечевой артерии и скорости артериального кровотока на фоне РГ и НГ стимуляции в сравнении с исходным фоном. Плечевую артерию локализовывали в продольном сечении на 2-5 см выше локтевого сгиба.

РГ вызывалась манжеткой, накладываемой дистальнее изучаемого участка, в которой на 3 минуты создавалось давление на 40-50 мм рт.ст. выше систолического. После прекращения компрессии в проксимальном отделе повышался кровоток, что приводило к “напряжению сдвига” на эндотелии, сдвиговой деформации эндотелиальных клеток, растяжению ионных каналов эндотелия, увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция и выделению оксида азота.

После 15 минут отдыха и восстановления первоначального диаметра артерии вновь записывали ее изображение в покое, а после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина диаметр артерии и скорость кровотока определяли повторно и сравнивали с исходными данными.

Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, спектральный анализ доплеровского сдвига частот с помощью компьютерного метода).

Патологической реакцией считалась незначительная степень вазодилатации артерии или пароксизмальная вазоконстрикция. Под дисфункцией эндотелия понимали также такое состояние, при котором расширение сосуда в ответ на РГ было достоверно меньше, чем на НГ.

В качестве индикатора внутриклеточной продукции цГМФ может быть использовано определение уровня этого соединения в тромбоцитах периферической крови. С этой целью была применена тест-система радиоиммунологического определения цГМФ, разработанная в ИБОХ и НИИ кардиологии.

Результаты и их обсуждение

Результаты фармакологических эффектов нитрамила на сосудодвигательные функции эндотелия плечевой артерии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние курсового лечения нитрамилом на изменения диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии у больных ИБС ($M \pm m$)

Показатели	Исходные значения	После курса лечения нитрамилом
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	$4,27 \pm 0,277$	$4,09 \pm 0,160$
Показатель дисфункции эндотелия, мм	$0,49 \pm 0,036$	$0,12 \pm 0,019$
Реакция на РГ, мм	$0,31 \pm 0,025$	$0,54 \pm 0,020$
Реакция на НГ, мм	$0,80 \pm 0,047$	$0,66 \pm 0,045$
Изменение скорости кровотока при РГ, м/с	$0,058 \pm 0,009$	$-0,012 \pm 0,006^*$
Изменение скорости кровотока при НГ, м/с	$0,042 \pm 0,0011$	$-0,027 \pm 0,0010^*$

Примечание: *- достоверные различия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Из таблицы видно 1, что при РГ диаметр плечевой артерии увеличился (на 7,3%), а при НГ увеличение было значительно больше (на 18,8%). На фоне РГ неадекватно большой рост скорости артериального кровотока наблюдался при незначительном увеличении диаметра сосуда. В то же время при применении НГ изменения диаметра и скорости были соизмеримы (на 19,1% и 18,8% соответственно). Это свидетельствует о наличии вазорегуляторной дисфункции эндотелия во всей группе пациентов перед началом курса лечения.

Таблица 2

Содержание цГМФ в тромбоцитах крови больных хронической ИБС (ФКП-III) до и после курса инфузий нитрамила ($M \pm m$)

Группа обследованных	n	До лечения	После лечения
Здоровые доноры	18	$2,27 \pm 0,26$ пмоль/ 10^9 клеток	
Больные ИБС	10	$2,21 \pm 0,30$ пмоль/ 10^9 клеток	$3,54 \pm 0,22^*$ пмоль/ 10^9 клеток

Примечание: *- достоверность $p < 0,01$.

После курса лечения нитрамилом вазорегуляторная функция эндотелия значительно улучшилась. Реакция на РГ стала адекватной: произошло увеличение диаметра артерии на 13,2%, а показатель дисфункции достоверно уменьшился с $0,49 \pm 0,036$ до $0,12 \pm 0,019$ мм. О стойком

вазодилатирующем эффекте говорит и снижение скорости артериального кровотока при РГ и использовании НГ.

Результаты влияния курсового назначения нитрамила на содержание цГМФ в тромбоцитах периферической крови представлены в таблице 2.

Представленные данные демонстрируют достоверное возрастание внутриклеточного содержания цГМФ после курса лечения нитраamilом, что совпадает с положительными сдвигами вазорегуляторной функции эндотелий.

Полученные данные позволяют заключить, что курсовое назначение нитрамила приводит к улучшению вазорегуляторной функции эндотелия. Эффект вазодилатации, возможно, связан с тем, что в процессе биотрансформации препарата образуются соединения, увеличивающие продукцию цГМФ. Важно отметить, что эндотелиальные реакции, обусловленные эндотелий-релаксирующим фактором (NO), участвуют в функционировании системы ауторегуляции (4). Таким образом, нитраamil может изучаться в комплексе тех фармакологических средств, которые влияют на органы-мишени и на ауторегуляцию жизненно важных зон кровообращения.

Литература

1. Kaliadka M., Nedarezav V., Sidorenko G. Combined antiplatelet and anticoagulant effect of nitramil-derivative of oxidized polysaccharides. //Cardiovascular Drugs and Therapy. –1999. -Vol.13. - №1. -60p.
2. Lüscher T.F. The Endothelium in Cardiovascular Disease. –1995. – Bern: Springer, -197 p.
3. Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. //Кардиология. –1998. - №9. -С.68-80.
4. Сидоренко Г.И. Концепция органов-мишеней с позиции ауторегуляции. //Кардиология. –2001. -№5. -С.82-87.

БАЗАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ NO И КОЛИЧЕСТВО ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Косинец А.Н., Сушков С.А., Солодков А.П., Хотетовская Ж.В.,
Таллер В.А., Небылицин Ю.С.**

Государственный медицинский университет, г. Витебск

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) сопровождается изменением гемодинамики в поверхностных и глубоких венах. Развивающийся ретроградный кровоток способствует появлению венозного